

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 209/66, 239/96, 239/70, 475/02, 471/04, A61K 31/505, 31/40 // (C07D 471/04, 239:00, 221:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/25899 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Juni 1998 (18.06.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06653 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. November 1997 (28.11.97) (30) Prioritätsdaten: 196 50 975.0 9. Dezember 1996 (09.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; E 7.25, D-68159 Mannheim (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	
<p>(54) Title: NOVEL HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED BENZAMIDES AND THEIR USE IN FIGHTING DISEASES (54) Bezeichnung: NEUE HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE BENZAMIDE UND DEREN ANWENDUNG BEI DER BEKÄMPFUNG VON KRANKHEITEN (57) Abstract The invention concerns heterocyclically substituted benzamides of formula (I) in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, m and n have the meanings given in the description. The novel compounds are suitable for fighting diseases. (57) Zusammenfassung Es werden heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel (I) beschrieben, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, m und n die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.</p> <div data-bbox="630 1220 1369 1472" data-label="Chemical-Block"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

NEUE HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE BENZAMIDE UND DEREN ANWENDUNG BEI DER BEKÄMPFUNG VON KRANKHEITEN

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige heterocyclisch substituierte Benzamide und deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

- 10 Calpaine stellen intracelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Calpaine werden durch erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder μ -Calpain, das durch μ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, 15 und Calpain II oder m -Calpain, das durch m -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P.Johnson, Int.J.Biochem. 1990, 22(8), 811-22). Heute werden noch weitere Calpain-Isoenzyme postuliert (K.Suzuki et al., Biol.Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

20

- Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in 25 rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in. M.J.Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, 1659-69 und K.K.Wang et al., Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-9 aufgeführt sind.

30

- Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens (z.B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z.B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, 35 Verletzungen des Zentralnervensystems (z.B.Trauma), Alzheimer Krankheit usw.(siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazellulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalzium-abhängige Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen 40 Regulation. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

- Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25(3), 663-9 und R.T.Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Cal-

- pain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt. Nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuro-
- 5 motrischen Störungen (K.E.Saatman et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1996, 93,3428-3433). C.L.Edelstein et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, fanden eine protektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie geschädigte Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap.Circ.J. 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige
- 10 Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Freisetzung des β -AP4-Proteins hemmen, wurde eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J.Higaki et al., Neuron, 1995, 14,
- 15 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 α wurde ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N.Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin wurde gefunden, daß Calpain-Inhibitoren cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen (E.Shiba et al. 20th Meeting Int.Ass.Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994,
- 20 25.-28.Sept., Int.J.Oncol. 5(Suppl.), 1994, 381).

Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in K.K.Wang, Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-8, aufgeführt.

- 25 Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch entweder irreversible oder peptidische Inhibitoren. Irreversible Inhibitoren sind in der Regel alkylierende Substanzen und haben den Nachteil, daß sie im Organismus unselektiv reagieren oder instabil sind. So zeigen
- 30 diese Inhibitoren oft unerwünschte Nebeneffekte, wie Toxizität, und sind dadurch in der Anwendung eingeschränkt oder nicht brauchbar. Zu den irreveriblen Inhibitoren zählen zum Beispiel die Epoxide E 64 (E.B.McGowan et al., Biochem.Biophys.Res.Comm. 1989, 158, 432-5), α -Halogenketone (H.Angliker et al.,
- 35 J.Med.Chem. 1992, 35, 216-20) und Disulfide (R.Matsueda et al., Chem.Lett. 1990, 191-194).

- Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain stellen peptidische Aldehyde dar, insbesondere
- 40 dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S.Mehdi, Tends in Biol.Sci. 1991, 16, 150-3) und die Verbindungen aus EP 520336.

- Es sind ebenfalls peptidische Keton-Derivate als Inhibitoren von
- 45 Cystein-Proteasen, insbesondere das Calpain, gefunden worden. Allerdings sind nur solche Ketone, bei denen einerseits α -ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und anderer-

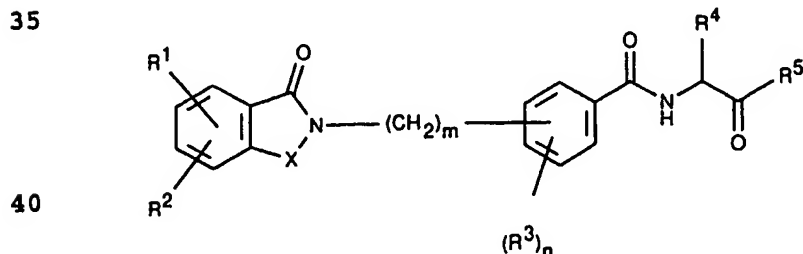
seits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990, 33, 11-13 ; WO 92/11850; WO 92,12140; WO 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch sind von diesen Ketoamiden und Ketoestern bisher nur peptidische Derivate als wirksam beschrieben worden (Zhao Zhao Li et al., J.Med.Chem. 1993, 36, 3472-80; S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M.R.Angelastro et al.).

- 10 Ketobenzamide sind bereits in der Literatur bekannt. So wurde der Ketoester $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$ in WO 91/09801, WO 94/00095 und 92/11850 beschrieben. Das analoge Phenyl-Derivat $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COOCH}_3$ wurde in M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990, 33, 11-13 als jedoch nur schwacher Calpain-Inhibitor gefunden. Dieses Derivat ist auch in J.P.Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36 beschrieben. Die Bedeutung der substituierten Benzamide ist jedoch bisher nie untersucht worden.

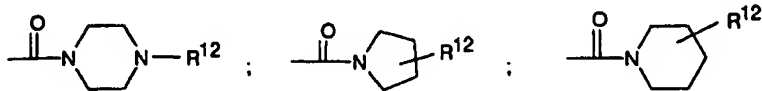
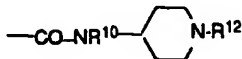
- In JP 8183759, JP 8183769, JP 8183771 und EP 520336 sind von Di-peptiden abgeleitete Aldehyde beschrieben worden, wobei gesättigte carbocyclische Ringe, zum Beispiel Cyclohexane, oder gesättigte heterocyclische Ringe, zum Beispiel Piperidine, anstelle einer Aminosäure in diese peptidischen Inhibitoren eingebaut wurden, wodurch man neuartige Aldehyde als Calpain-Inhibitoren erhielt.

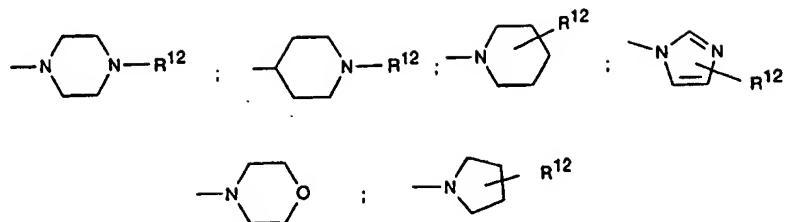
Es wurden nun substituierte nicht-peptidische heterocyclisch substituierte Benzamide-Derivate mit einer verbesserten Wirkung gefunden.

- 30 Gegenstand der Erfindung sind heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I



- und deren tautomere und isomere Formen sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

- R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₆-Alkyl, , OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂ , NH₂ , CN , COOH , COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -CONHR⁸, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -SO₂-Phenyl,
- 5 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₆-Alkyl, , OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂ , NH₂ , CN , COOH , COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -CONHR⁸, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -SO₂-Phenyl oder
- 10 R¹ und R² zusammen eine Kette -CH=CH-CH=CH-, die noch ein oder zwei Substituenten R⁶ tragen kann,
- R³ Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, C₁ - C₆ - Alkyl, Phenyl,
- 15 NHCO-C₁ -C₄-Alkyl, NO₂, oder NH₂,
- R⁴ C₁-C₆-Alkyl, das noch einen Phenyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-cycloheptyl-, Indolyl-, Pyridyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit
- 20 ein oder zwei Resten R⁷ substituiert ist, wobei R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂ , NH₂ , CN, COOH , COO-C₁-C₄-Alkyl, -CONHR⁸, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -SO₂-Phenyl,
- 25 R⁵ Wasserstoff, -CO-OR⁸ , -CO-NR⁹R¹⁰,
- 30 
- oder
- 35 
- R⁶ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -O-C₁-C₆-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂ , NH₂ , CN , COOH , COO-C₁-C₄-Alkyl,
- 40 R⁸ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,
- R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, das noch durch einen Phenylring, der noch einen Rest R¹¹ tragen kann, und mit



10 substituiert sein kann,

R¹⁰ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

15 R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -O-C₁-C₆-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl,

R¹² Wasserstoff oder eine C₀-4-Alkylkette, die mit einem Phenyl-ring substituiert sein kann, der selbst noch ein oder zwei Resten R¹¹ tragen kann,

20

X -NH-CO-, -N=CH-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -SO₂-, -CH₂-, -CO- und -CH₂-CO-,

n die Zahl 0, 1 oder 2 und

25

m die Zahl 0, 1, und 2.

Bevorzugt sind heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R⁵ Wasserstoff bedeutet und R₁, R₂, R₃, R₄, X, m und n die oben angegebene Bedeutung haben.

Weiter bevorzugt sind heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R⁵ -CO-NR⁹R¹⁰ bedeutet und R₁, R₂, R₃, R₄, X, m und n die oben angegebene Bedeutung haben.

35

Schließlich sind auch bevorzugt heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R⁵ -CO-OR⁸ bedeutet und R₁, R₂, R₃, R₄, X, m und n die oben angegebene Bedeutung haben.

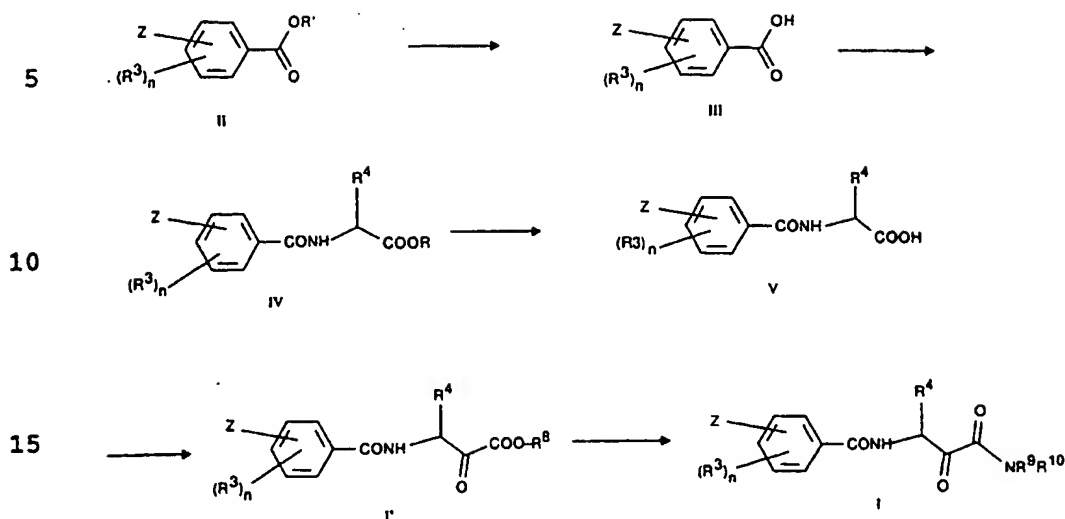
40

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate oder als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren

Verbindungen ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erhältlichen Verbindungen, zum Beispiel optisch aktiven Aminosäuren wie Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind auch die zu den Verbindungen der Formel I mesomeren und tautomere Verbindungen, beispielsweise solche, bei denen die Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomeres vorliegt.
- 10 Ein Teil der neuen Verbindungen I kann eine basische oder saure Gruppe enthalten. In diesen Fällen können die Verbindungen I in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze vorliegen, die sich durch Umsatz der Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen.
- 15 Geeignete Säuren zur Salzbildung mit erfindungsgemäßen Verbindungen I, die eine basische Gruppe enthalten, können zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Malonsäure und Schwefelsäure sein. Geeignete Basen sind zum Beispiel Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Triethylamin, α, α, α -Tris-(hydroxymethyl)methylamin und auch andere Amine.
- 20 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Ketobenzamide I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheschemata 1, 2 und 3 skizziert wurden.
- Die Karbonsäureester II werden mit Säuren oder Basen wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wäßrigen Medium oder in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, wie 25-100°C, in die Säuren III überführt. Die Säuren III werden mit einem α -Aminosäure-Derivat verknüpft, wobei
- 30 man übliche Bedingungen benutzt, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V, und C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Ch.9 aufgelistet sind.
- 40 Die Carbonsäuren III werden in "aktivierte" Säure-Derivate $R'-COOL$ überführt, wobei L eine Abgangsgruppe wie Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol darstellt, und anschließend durch Umsatz mit einem Aminosäure-Derivat $H_2N-CH(R_4)-COOR$ in das Derivat IV überführt. Diese Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid
- 45 bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

Schema 1



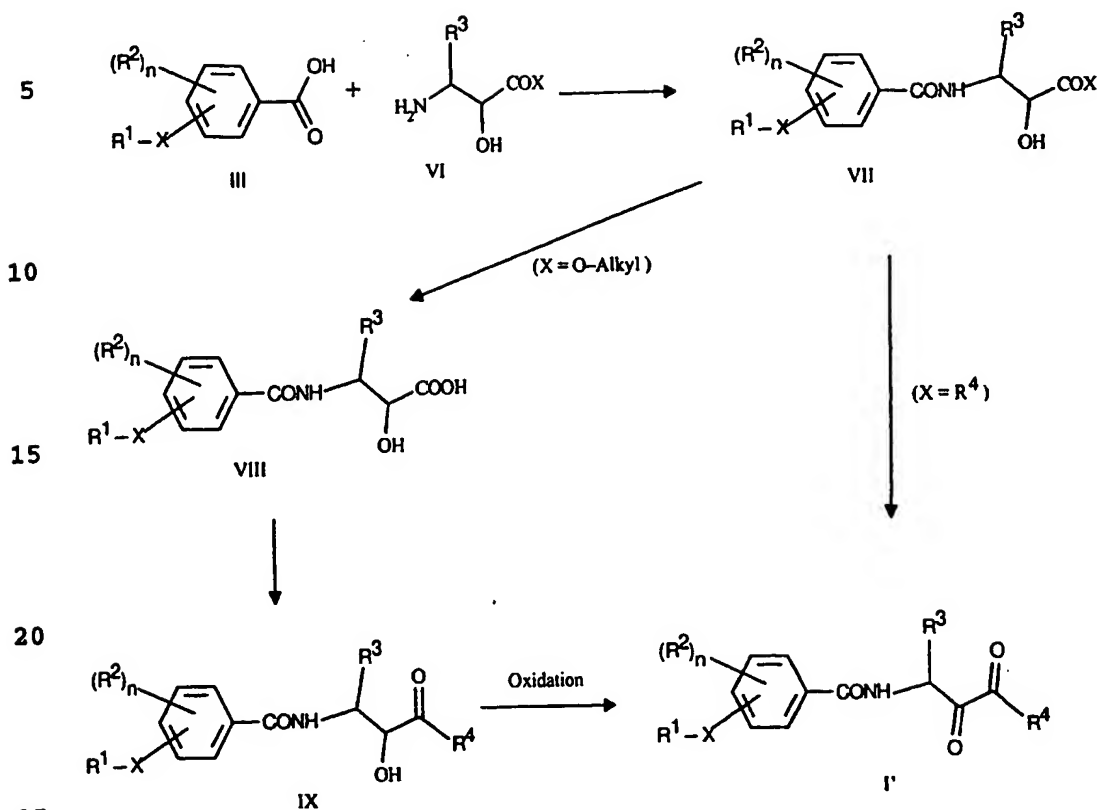
Die Derivate IV, die in der Regel Ester darstellen, werden analog
 20 der oben beschriebenen Hydrolyse in die Ketokarbonsäuren V über-
 führt. In einer der Dakin-West Reaktion analogen Umsetzung werden
 die Ketoester I' hergestellt, wobei nach einer Methode von Zhao
 Zhao Li et al.. J.Med.Chem., 1993, 36, 3472-80 gearbeitet wird.
 Dabei wird eine Karbonsäure wie V bei erhöhter Temperatur
 25 (50-100°C) in Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran,
 mit Oxalsäuremonoesterchlorid umgesetzt und anschließend das so
 erhaltene Produkt mit Basen wie Natriumethanolat in Ethanol bei
 Temperaturen von 25-80°C zum erfindungsgemäßen Ketoester I' um-
 gesetzt. Die Ketoester I' können, wie oben beschrieben, zu den
 30 erfindungsgemäßen Ketocarbonsäuren hydrolysiert werden.

Die Umsetzung zu den Ketobenzamiden I' erfolgt ebenfalls analog
 der Methode von Zhao Zhao Li et al. (s.oben). Die Ketogruppe in
 I' wird durch Zugabe von 1,2-Ethandithiol unter Lewissäure-Kata-
 35 lyse, zum Beispiel mit Bortrifluoridetherat, in inerten Lösungs-
 mitteln, wie Methylenchlorid, bei Raumtemperatur geschützt, wobei
 ein Dithian anfällt. Diese Derivate werden mit Aminen R³-H in po-
 laren Lösungsmitteln, wie Alkoholen, bei Temperaturen von 0-80°C
 umgesetzt, wobei die Ketoamide I (R⁴ = NR⁷R⁸) anfallen.

40

45

Schema 2



Eine alternative Methode ist in Schema 2 dargestellt. Die Ketokarbonsäuren III werden mit Aminohydroxykarbonsäure-Derivaten VI (Herstellung von VI siehe S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37,2918-29) unter üblichen Peptid-Kupplungs-Methoden (siehe oben, Houben-Weyl) umgesetzt, wobei die Amide VII anfallen. Diese Alkohol-Derivate VII können zu den erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen verwenden. Bevorzugt wird mit Dimethylsulfoxid/ Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls unter Zusatz von Dimethylsulfoxid, bei Raumtemperatur oder Temperaturen von -50 bis 25°C, (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) oder Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben), gearbeitet.

Die α -Hydroxyester VII ($X = O\text{-Alkyl}$) können zu Karbonsäuren VIII hydrolysiert werden, wobei analog zu den obigen Methoden gearbeitet wird, bevorzugt aber mit Lithiumhydroxid in Wasser/Tetrahydrofuran-Gemischen bei Raumtemperatur. Die Herstellung von anderen Estern oder Amiden X erfolgt durch Umsetzung mit Alkoholen

oder Aminen unter den bereits beschriebenen Kupplungsbedingungen. Das Alkohol-Derivat IX kann ebenfalls zum erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden.

5 Die erfindungsgemäßen Aldehyde der Formel I (R^5 = Wasserstoff) können analog Syntheschema 3 hergestellt werden. Benzoessäure-Derivate III werden mit geeigneten Aminoalkoholen X zu den entsprechenden Benzamiden XI verknüpft. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder in C.R.Larock, Compre-
10 hensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap.V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet man mit "aktivierten" Säurederivaten von III, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe wie zum
15 Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar. Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amiden XI umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

20

25

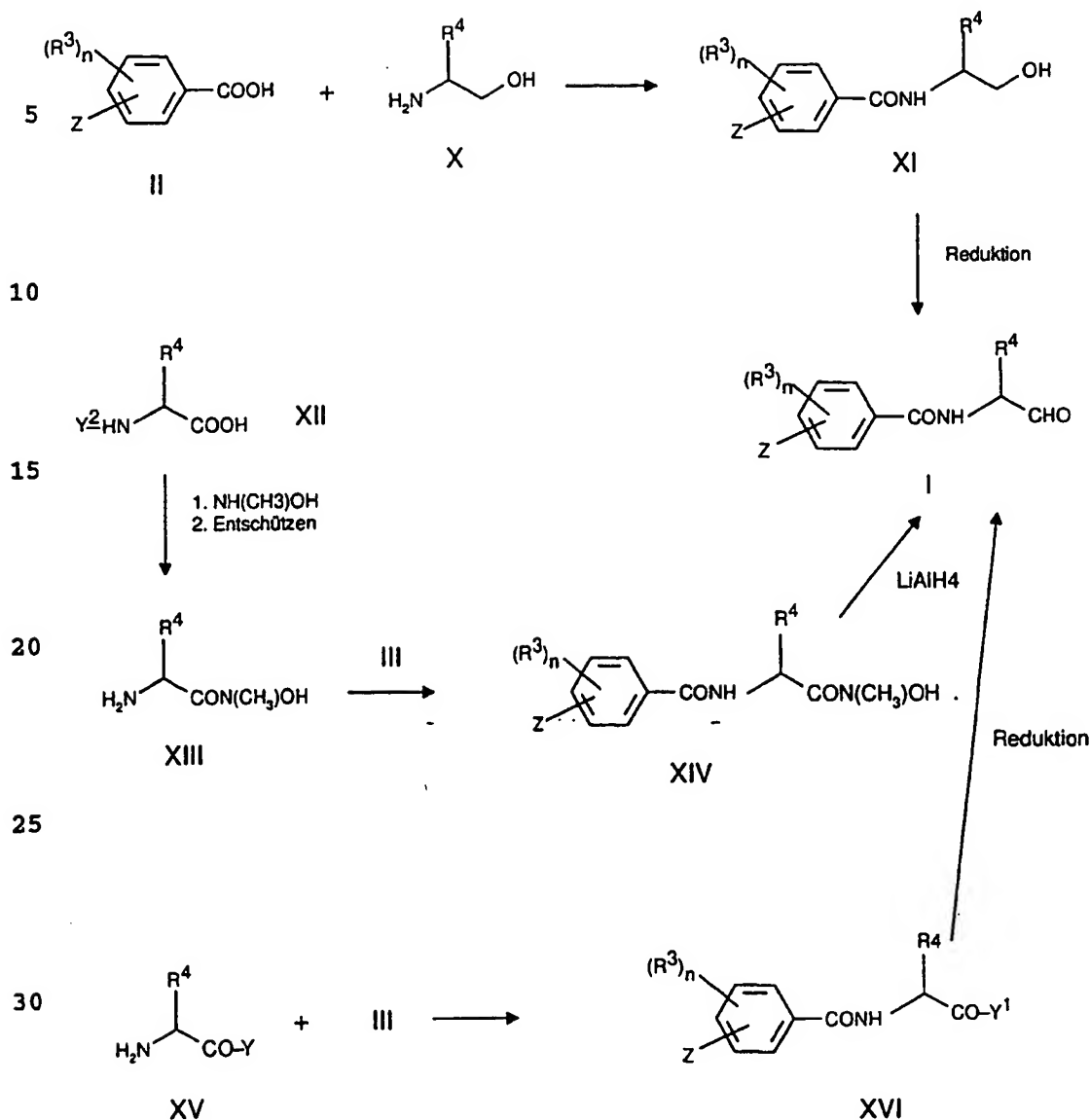
30

35

40

45

Syntheseschema 3



Die Alkohol-Derivate XI können zu den erfindungsgemäßen Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (J.Org.Chem. 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hierbei in inerten aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO/ Pyridin x SO₃ oder DMSO/ Oxalylchlorid bei Temperaturen von -50 bis +25°C.

Alternativ kann man die Benzoessäure III mit Aminohydroxamsäure-Derivaten XIII zu Benzamiden XIII umsetzen. Dabei bedient man sich der gleichen Reaktionsführung wie bei der Darstellung von XI. Die Hydroxam-Derivate XIII sind auch aus den geschützten Aminosäuren XII durch Umsatz mit Hydroxylamin erhältlich. Dabei benutzt auch hier die bereits beschriebenen Amidherstellungsverfahren. Die Abspaltung der Schutzgruppe Y², zum Beispiel Boc, erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. Die so erhaltenen Benzamid-hydroxamsäuren XIV können durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I umgewandelt werden. Dazu benutzt man zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bei Temperaturen von -60 bis 0°C in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Ether.

15 Analog zum letzten Verfahren kann man auch Benzamid-Karbonsäuren oder Säure-Derivate, wie Ester oder Amide XV, herstellen, die ebenfalls durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I überführt werden können. Diese Verfahren sind in R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 20 619-26 aufgelistet.

Die Synthese der Karbonsäureester II bzw. der Karbonsäuren III sind teilweise bereits beschrieben worden oder entsprechend üblichen chemischen Methoden herstellbar.

25

So können die Vorstufen II der Pyrimidione I (X= -NH-CO-) aus den entsprechenden Isatosäureanhydriden (siehe C.K. Reddy et al., Ind.J.Chem., 1987, 26B, 882) oder direkt aus den 2-Aminobenzoesäure-Derivaten beim Umsatz mit Phenylisocyanaten (siehe: C.M. Gupta et al., Ind.J.Chem. 1968, 6B, 621; Czech. 128, 433 (CA 70, 115176)) hergestellt werden.

Durch Kondensation von ortho-Aminobenzamiden mit Formaldehyd-Äquivalenten sind die analogen Pyrimidone (vgl. I bzw. II, X= -NH=CH-) zugänglich (siehe B.Denis et al., J.Med.Chem. 1985, 24, 531; H.Suesse et al., J.Prakt.Chem. 1984, 326, 1027).

Imide (X= -CO-, bzw. -CH₂-CO-) können aus den entsprechenden Anhydriden der Dicarbonsäuren synthetisiert werden (siehe: 40 J.M.Chapman et al., J.Med.Chem. 1983, 26, 237; K.Pinney et al., J.Org.Chem., 1991, 56, 3125; IY.Imai et al., Nippon Kagaku Kaishi 1975, 2954 (CA 84, 105522)). Die Phthalazinone (X= -CH=N-) können aus Phenylhydrazinen und ortho-substituierten Benzoessäure-Derivaten hergestellt werden (siehe: J.E.Francis et al., Can.J.Chem. 45 1982, 60, 1214). Lactame (X= -CH₂-, -CH₂-CH₂-) sind zum Beispiel aus den Imiden durch Reduktion zugänglich (siehe: J.Brewster et

al., J.Org.Chem. 1963, 28, 501; GB 2204579; R.Sato et al.,
Bull.Chem.Soc.Jpn.: 1988, 61, 2238).

Die erfindungsgemäßen Ketobenzamide I stellen Inhibitoren von Cy-
5 stein-Proteasen dar, insbesondere von Cystein-Proteasen wie der
Calpaine I und II und der Cathepsine B bzw. L.

Die inhibitorische Wirkung der Ketobenzamide I wurde mit in der
Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab
10 eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50%
der Enzymaktivität gehemmt wird (= IC₅₀). Zum Teil wurde auch ein
K_i-Wert ermittelt. Die Ketobenzamide I wurden in dieser Weise auf
ihre Hemmwirkung von Calpain I, Calpain II und Cathepsin B gemes-
sen.

15

Cathepsin B-Test

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S.Hasnain
et al., J.Biol.Chem. 1993, 268, 235-40 bestimmt.

20

Zu 88µL Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbio-
chem), verdünnt auf 5 Units in 500µM Puffer) werden 2µL einer In-
hibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzen-
trationen: 100µM bis 0,01µM) gegeben. Dieser Ansatz wird 60 min
25 bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reak-
tion durch Zugabe von 10µL 10mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit 10%
DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 min bei 405nm im Mikroti-
terplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden
anschließend die IC₅₀'s bestimmt.

30

Calpain I und II Test

Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibi-
toren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 0,1 M NaCl;
35 1 mM Dithiotreitol; 0,11 mM CaCl₂, wobei das fluorogene Calpain-
substrat Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz)
verwendet wird (Sasaki et al. J. Biol. Chem. 1984, Vol. 259,
12489-12494). Humanes µ-Calpain wird aus Erythrozyten in Anlehnung
an die Methoden von Croall und DeMartino (BBA 1984, Vol. 788,
40 348-355) und Graybill et al. (Bioorg. & Med. Lett. 1995, Vol. 5,
387-392) isoliert. Nach mehreren chromatographischen Schritten
(DEAE-Sephrose, Phenyl-Sephrose, Superdex 200 und Blue-Sepha-
rose) erhält man das Enzym mit einer Reinheit < 95 %, beurteilt
nach SDS-PAGE, Western Blot Analyse und N-terminaler Sequen-
45 zierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcou-
marin (AMC) wird in einem Spex-Fluorolog Fluorimeter bei
λ_{ex} = 380 nm und λ_{em} = 460 nm verfolgt. In einem Meßbereich von

60 min ist die Spaltung des Substrats linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering, wenn die Versuche bei Temperaturen von 12°C durchgeführt werden (siehe Chatterjee et al. 1996, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol 6, 1619-1622). Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den Versuchsansatz als DMSO-Lösungen gegeben, wobei DMSO in der Endkonzentration 2 % nicht überschreiten soll.

In einem typischen Versuchsansatz werden 10 µl Substrat (250 µM final) und anschließend 10 µl an µ-Calpain (2 µg/ml final, d.h. 18 nM) in eine 1 ml Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die Calpain-vermittelte Spaltung des Substrats wird für 15 bis 20 min gemessen. Anschließend erfolgt die Zugabe von 10 µl Inhibitor (50 oder 100 µM Lösung DMSO) und die Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min. K_i -Werte werden nach der üblichen Gleichung für reversible Hemmung bestimmt, d.h. $K_i = I(v_0/v) - I$; wobei I = Inhibitorkonzentration, v_0 = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors; v_i = Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht bedeutet.

Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besserer Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

Nach der Aktivierung von Plättchen wurde die Tyrosinkinase pp60src durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in J. Biol. Chem., 1993, Vol 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpeptin, einen Inhibitor für Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität der neuen Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut wurde 15 min bei 200 g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1:1 verdünnt (Plättchenpuffer: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM $MgCl_2 \times 6 H_2O$, 0,24 mM $NaH_2PO_4 \times H_2O$, 12 mM $NaHCO_3$, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4). Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer wurden die Plättchen auf 10^7 Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT.

Im Testansatz wurden isolierte Plättchen (2×10^6) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) 5 min bei 37°C vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit 1 μ M Ionophor A23187 und 5 mM CaCl_2 . Nach 5 min Inkubation wurden die Plättchen kurz bei 13000 rpm zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 μ g/ml Leupeptin, 10 μ M Pepstatin, 10 % Glycerin und 1 % SDS). Die Proteine wurden in einem 12 %igen Gel aufgetrennt und pp60src und dessen 52-kDa und 47-kDa Spaltprodukte durch Western-Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60^c-src) war von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben worden. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden.

Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1: keine Spaltung) und mit Ionophor- und Kalzium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht 100 % Spaltung) verwendet wurden. Der ED_{50} -Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor bei der die Intensität der Farbreaktion der 60-kDa Bande dem Wert Intensität der Kontrolle 1 plus Kontrolle 2 geteilt durch 2 entspricht.

Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T.Squier et al. J.Cell.Physiol. 1994, 159, 229-237; T.Patel et al. Faseb Journal 1996, 590, 587-597). Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

35 Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen. 10^5 Zellen/well werden in Mikrotiterplatten 20 h vor dem Versuch ausplattiert. Nach diesem Zeitraum werden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von 2,5 μ M Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz werden nach 5 h 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 h später, entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem EASY READER EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Meßwerten ohne

Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen tritt erhöhte Glutamat-Aktivität auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen Nervensystem (ZNS) führt.

Substanzen, die die durch Glutamat vermittelten Effekte hemmen, können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden. Glutamat-Antagonisten, dazu gehören insbesondere auch NMDA-Antagonisten bzw. deren Modulatoren und die AMPA-Antagonisten, eignen sich zur therapeutischen Anwendung als Mittel gegen neurodegenerative Krankheiten (Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheiten), neurotoxische Störungen nach Hypoxie, Anoxie oder Ischämie, wie sie nach "Stroke" auftreten, oder auch als Antiepileptika, Antidepressiva und Anxiolytika (vgl. Arzneim. Forschung 1990, 40, 511 - 514; TIPS, 1990, 11, 334 - 338 und Drugs of the Future 1989, 14 (11), 1059 - 1071).

Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren (= EAA = Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tod der Tiere führt. Durch systemische - z.B. intraperitoneale - Gabe von zentral-wirksamen EAA-Antagonisten lassen sich diese Symptome hemmen. Da die exzessive Aktivierung von EAA-Rezeptoren des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf die therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Hierzu zählen u.a. fokale und globale Ischämien, Trauma, Epilepsien sowie verschiedene neurodegenerative Erkrankungen, wie Chorea Huntington, Parkinson Krankheit u.a.

Es wurde bereits gezeigt, daß auch Calpain-Inhibitoren in Zellkulturen protektive Wirkung gegen den durch EAA ausgelösten Zelltod zeigen (H. Cauer et al., Brain Research 1993, 607, 354-356; Yu Cheg und A.Y. Sun, Neurochem. Res. 1994, 19, 1557-1564). Die in dieser Anmeldung enthaltenen Calpain-Inhibitoren sind überraschenderweise sogar gegen die durch EAA (z.B. NMDA oder AMPA) ausgelösten Krämpfe wirksam und zeigen damit auf eine therapeutische Verwendung in den oben genannten ZNS-Erkrankungen hin.

Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". J. Neurosci. 1989, 7, 357-368, durchgeführt.

Aus 15 Tage alten Mäuseembryos werden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU (5-Fluor-2-desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15min) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 h später wird durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkulturüberstand die Zellschädigung ermittelt.

Die Benzamide der Formel I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie insbesondere Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Sie eignen sich daher zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten und zu denen insbesondere Hirnschlag und Schädeltrauma zählen, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit und Huntington Krankheit und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskel-schädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie dienen. Zudem können die Benzamamide der Formel I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasen nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in

einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präperationen in Einzeldosen 5 verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitungen können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

10 Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes 15 hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

20 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

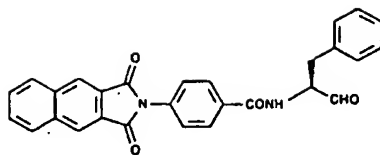
25 Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arznei- 30 mittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikati- 35 onsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

40 Beispiele

Beispiel 1

45 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-yl)-2-yl) carbamoylphenyl)-benzo-
[g]phthalimid



5

a) 2-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-benzo[g]phthalimid

10g (50mMol) Naphtalin-2,3-dicarbonsäureanhydrid und 8.3g (50mMol) 3-Amino-benzoesäureethylester wurden in 50ml n-Butanol 16h auf 90°C erwärmt. Man ließ abkühlen und saugte anschließend den ausgefallenen Niederschlag ab. Ausbeute: 8.4g (48%).

15 b) 2-(4-Carboxyphenyl)-benzo[g]phthalimid

7.6g (22mMol) der Zwischenverbindung 1a wurden in 100ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 50ml 2M Natronlauge 16h bei Raumtemperatur gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der wäßrige Rückstand mit 1M Salzsäure angesäuert. Der dabei ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt. Ausbeute: 7.2g (100%).

25 c) 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)-benzo[g]phthalimid

Zu 2.4g (7.5mMol) der Zwischenverbindung 1b und 1.1g (7.5mMol) (S)-3-Phenylalaninol in 50ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden nacheinander 1.9g (18.8mMol) Triethylamin, 25ml Dimethylsulfoxid und 0.34g (2.5mMol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) zugegeben. Anschließend wurden bei 0°C 1.4g (7.5mMol) 3-(3-Dimethylaminopropyl)-1-ethyl-carbo-diimidhydrochlorid (EDC) zugefügt. Alles wurde 1h bei 0°C und danach 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 500ml Wasser verdünnt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und chromatographisch (Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol/Triethylamin= 3/1/1) gereinigt, wobei 1.0g (30%) des Produktes anfielen.

40

d) 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-benzo[g]phthalimid

Zu 0.8g (1.8mMol) der Zwischenverbindung 1c und 0.73g (7.2mMol) Triethylamin in 20ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid wurden bei Raumtemperatur 1.15g (7.2mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex, gelöst in 20ml Dimethylsulfoxid, zugegeben.

45

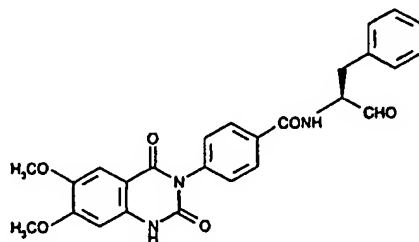
Alles wurde 16h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 500ml Wasser gegossen und der angefallene Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 0.7g (89%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 3.0(1\text{H}), 3.3(1\text{H}), 4.5(1\text{H}), 7.1-8.4(13\text{H}), 8.6(2\text{H}), 9.0(1\text{H})$ und $9.6(1\text{H})\text{ppm}$

Beispiel 2

- 10 6,7-Dimethoxy-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoyl-phenyl)-benzopyrimidion

15



20

- a) 6,7-Dimethoxy-3-(4-ethoxycarbonylphenyl)benzopyrimidion

- 25 Zu 17g (80.5mMol) 2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin in 250ml wasserfreiem Dimethylformamid gab man bei Raumtemperatur 15.4g (80.5mMol) 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat portionsweise zu. Anschließend wurde alles 1h bei 100°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf 180°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch kristallisierte nach einiger Zeit durch. Danach wurde der Festkörper mit Aceton behandelt und abgesaugt. Der Festkörper wurde noch aus Dimethylformamid umkristallisiert, wobei 21.5g (73%) des Produktes anfielen.

30

- 35 b) 3-(4-Carboxyphenyl)-6,7-dimethoxy-benzopyrimidion

- 40 21.5g (58mMol) der Zwischenverbindung 2a wurden in 100ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 5.6g (0.32Mol) Lithiumhydroxid, gelöst in 300 ml Wasser, versetzt. Alles wurde 2h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit 15ml Eisessig angesäuert und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der dabei anfallende Niederschlag wurde abgesaugt, wobei man 20.3g (100%) des Produktes erhielt.

- 45 c) 6,7-Dimethoxy-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoyl-phenyl)benzopyrimidion

2g (5.8mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog Beispiel 1c in einem Lösungsmittelgemisch aus Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid umgesetzt. Ausbeute: 2.3g (83%).

- 5 d) 6,7-Dimethoxy-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoyl-phenyl)benzopyrimidion

2.1g (4.4mMol) der Zwischenverbindung wurden analog Beispiel 1d oxidiert. Ausbeute: 0.65g (35%).

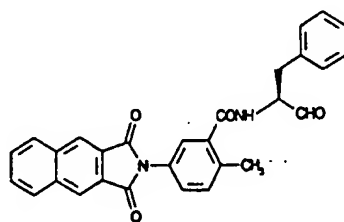
10

MS : M/e = 473 (M⁺).

Beispiel 3

- 15 2-(4-Methyl-3(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoyl-phenyl)-benzo[g]phthalimid

20



25

- a) 2-Methyl-5-nitro-N-((S)-3-phenyl-propan-2-yl-3-ol)-benzamid

30 Zu 5g (27.6mMol) 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure und 4.2ml (30.4mMol) Triethylamin in 70ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 2.6ml (27.6mMol) Chlorameisensäureethylester, gelöst in 30ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Alles wurde 1h bei Raumtemperatur gerührt. Danach gab man 4.2g (27.6mMol) (S)-3-Phenylalaninol zu und rührte alles 16h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, verdünnter Salzsäure und erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde noch mit Ether behandelt und abgesaugt. Man erhielt 7.5g (87%) des Zwischenverbindung.

40

- b) 5-Amino-2-methyl-N-((S)-3-phenyl-propan-2-yl-3-ol)-benzamid

45 6.3g (20mMol) der Zwischenverbindung 3a wurden in 200ml Ethanol/Tetrahydrofuran (3/1) gelöst und nach Zugabe von 0.5g Palladium/Kohle (10%ig) hydriert. Danach wurde filtriert und

das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde noch mit Ether behandelt und abgesaugt. Ausbeute: 4.9g (86%).

- c) 2-(4-Methyl-3(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoyl-phenyl)-benzo[g]phthalimid

0.76g (4mMol) der Zwischenverbindung 3b wurden analog Beispiel 1a mit Naphtalin-2,3-dicarbonsäureanhydrid umgesetzt, wobei 0.59g (48%) des Produktes anfielen.

10

- d) 2-(4-Methyl-3(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoyl-phenyl)-benzo[g]phthalimid

0.42g (0.9mMol) der Zwischenverbindung 3c wurden analog Beispiel 1d oxidiert. Ausbeute: 0.34g (81%).

15

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.2(3H), 2.8(1H), 3.4(1H), 4.7(1H), 7.1-7.6(8H), 7.8(2H), 8.3(2H), 8.6(2H), 8.8(1H) und 9.7(1H)ppm.

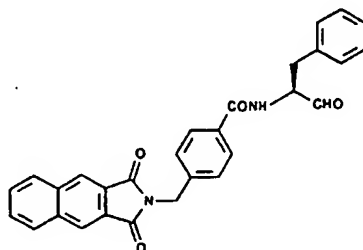
20

Beispiel 4

2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)methyl-benzo[g]phthalimid

25

30



- a) 2(4-Ethoxycarbonylphenyl)methyl-benzo[g]phthalimid

35

1.7g (10mMol) 4-Aminomethylbenzoesäureethylesterhydrochlorid und 2.0g (20mMol) Triethylamin in 25 ml PEG400 wurden 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach gab man 2g (10mMol) 2,3-Naphthalindicarbonsäureanhydrid zu und erwärmte alles 2h auf 100°C. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 2.3g (68%) der Zwischenverbindung.

40

- b) 2(4-Carboxyphenyl)methyl-benzo[g]phthalimid

45

2g (5.8Mol) der Zwischenverbindung 4a wurden analog Beispiel 1b verseift. Ausbeute: 1.9g (98%).

- 5 c) 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)methylbenzo[g]phthalimid

1.3g (4mMol) der Zwischenverbindung 4b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 0.65g (35%).

- 10 d) 2-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)methylbenzo[g]phthalimid

0.33g (0.7mMol) der Zwischenverbindung 4c wurden analog Beispiel 1d oxidiert. Ausbeute: 0.3g (97%).

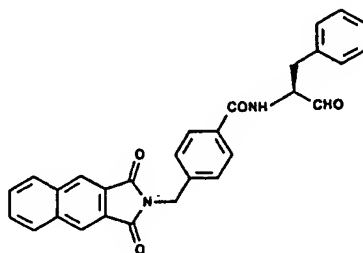
15

MS (ESI): m/e = 462 (M⁺).

Beispiel 5

- 20 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion

25



30

- a) 3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)naphtho[c]pyrimidion

- 35 1.4g (7mMol) 3-Aminonaphthoesäureethylester, 1.34g (7mMol) 4-Ethoxyphenylisocyanat und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin wurden in 30ml Tetrahydrofuran 4h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Ethanol ausgekocht und abgesaugt. Ausbeute: 1.7g (67%).

- 40 b) 3-(4-Carboxyphenyl)naphtho[c]pyrimidion

- 45 1.6g (4.4mMol) der Zwischenverbindung 5a wurden in 30ml Tetrahydrofuran gegeben, mit 0,8g (28.9mMol) Lithiumhydroxid, gelöst in 30ml Wasser, 12ml 2M Natronlauge und 30ml Ethanol versetzt und bei Raumtemperatur 1h gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeeengt, die zurückbleibende wäßrige Phase verdünnt und mit verdünnter Salz-

säure auf pH ca. 2-3 sauer gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, wobei 1.4g (96%) des Produktes anfielen.

- 5 c) 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)naphtho[c]pyrimidion

1.3g (4mMol) der Zwischenverbindung 5b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 1.1g.

- 10 d) 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)naphtho[c]pyrimidion

0.9g (2mMol) der Zwischenverbindung 5c wurden analog Beispiel 1d oxidiert, wobei 0.65g (72%) des Produktes anfielen.

15

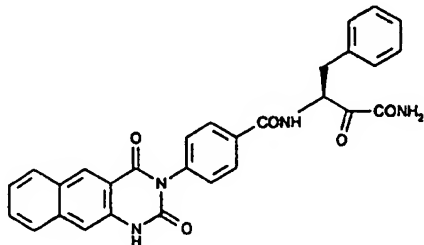
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.95 (1H), 3.2(1H), 4.5(1H), 7.1-8.1(1H), 8.7(1H), 9.0(1H), 9.6(1H) und 11.7(1H)ppm.

Beispiel 6

20

3-(4-(N-((S)-1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion

25



30

- a) 3-(4-(N-(2(S)-1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion

- 35 1.2g (3.6mMol) der Zwischenverbindung 5b wurden analog Beispiel 1c mit 1.1g (3.6mMol) O-(tert.-Butyl)-2(S)-N(1-carboxy-2-hydroxy-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-carbammat (S.L.Harbeson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29) umgesetzt. Ausbeute: 1.2g (66%).

40

- b) 3-(4-(N-((S)-1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion

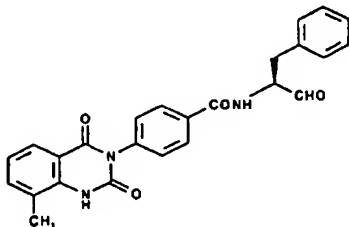
- 45 1.1g (2.2mMol) der Zwischenverbindung 6b wurden analog Beispiel 1d oxidiert. Ausbeute: 0.93g (90%).

MS: m/e = 506 (M⁺).

Beispiel 7

5 8-Methyl-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)benzopyrimidion

10



15

a) 3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-8-methyl-benzopyrimidion

20g (0.12Mol) 2-Amino-5-methylbenzoesäuremethylester wurden analog Beispiel 2a mit 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat umgesetzt. Ausbeute: 30.1g (77%).

20

b) 3-(4-Carboxyphenyl)-8-methyl-benzopyrimidion

29g (89.4mMol) der Zwischenverbindung 7a wurden analog Beispiel 2b hydrolysiert, wobei 21.3g (81%) des Produktes anfielen.

25

c) 8-Methyl-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

2g (6.8mMol) der Zwischenverbindung 7b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 1.5g (52%).

30

d) 8-Methyl-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

1.3g (3.0mMol) der Zwischenverbindung 7c wurden analog Beispiel 2d umgesetzt. Ausbeute: 1.2g (93%).

35

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.4(3H), 3.0(1H), 3.4(1H), 4.5(1H), 7.0-8.0(12H), 9.0(1H), 9.6(1H) und 11.9(1H)ppm.

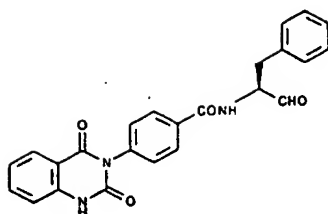
40

Beispiel 8

45 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)benzopyrimidion

25

5.



- a) 3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-benzopyrimidion
10

19g (0.1Mol) 2-Aminobenzoesäurepropylester wurden analog Beispiel 2a mit 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat umgesetzt, wobei 12.2g (32%) des Produktes anfielen.

- b) 3-(4-Carboxyphenyl)-benzopyrimidion
15

30g (92.5mMol) der Zwischenverbindung 8a wurden analog Beispiel 2b hydrolysiert. Ausbeute: 25.1g (92%).

- c) 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion
20

2g (7.1mMol) der Zwischenverbindung 8b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 2.6g (88%).

25

- d) 3-(4-(N-(S)-3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion
25

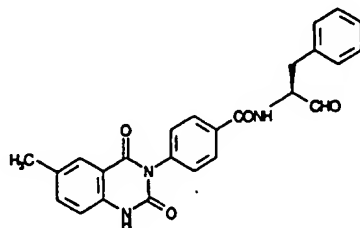
2.3g (55.4mMol) der Zwischenverbindung 8c wurden analog Beispiel 1d umgesetzt. Ausbeute: 1.7g (74%).
30

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.0(1H), 3.3(1H), 4.5(1H), 7.0-8.0(13H), 9.0(1H), 9.7(1H) und 11.6 (1H) ppm.

35 Beispiel 9

6-Methyl-3-(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)benzopyrimidion

40



45

a) 3-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-6-methyl-benzopyrimidion

20g (0.12Mol) 2-Amino-5-methylbenzoesäuremethylester wurden analog Beispiel 2a mit 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat umgesetzt, wobei 30.1g (77%) des Produktes anfielen.

b) 3-(4-Carboxyphenyl)-6-methyl-benzopyrimidion

30g (92.5mMol) der Zwischenverbindung 9a wurden analog Beispiel 2b hydrolysiert. Ausbeute: 25.1g (92%).

c) 6-Methyl-3(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)benzopyrimidion

2g (6.8mMol) der Zwischenverbindung 9b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 1.2g (42%).

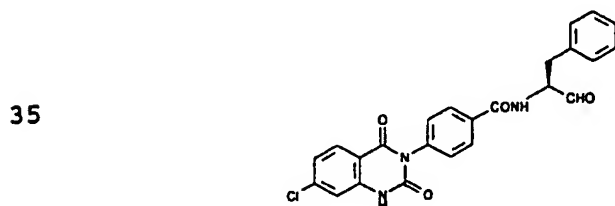
d) 6-Methyl-3(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)benzopyrimidion

1.0g (2.3mMol) der Zwischenverbindung 9c wurden analog Beispiel 1d umgesetzt. Ausbeute: 0.73g (73%).

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.4(3H), 3.0(1H), 3.3(1H), 4.5(1H), 7.0-8.0(12H), 9.0(1H), 9.7(1H) und 11.5(breit)ppm.

Beispiel 10

7-Chlor-3(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion



40 a) 7-Chlor-3(4-ethoxycarbonylphenyl)-benzopyrimidion

16g (86.2mMol) 2-Amino-4-chlorbenzoesäuremethylester wurden analog Beispiel 2a mit 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat umgesetzt, wobei 12.1g (41%) des Produktes anfielen.

45 b) 3-(4-Carboxyphenyl)-7-chlor-benzopyrimidion

12g (34.8mMol) der Zwischenverbindung 10a wurden analog Beispiel 2b hydrolysiert. Ausbeute: 10.1g (91%).

- 5 c) 7-Chlor-3(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

2g (6.3mMol) der Zwischenverbindung 10b wurden analog Beispiel 1c umgesetzt. Ausbeute: 1.7g (60%).

- 10 d) 7-Chlor-3(4-(N-(S)-3-phenyl-propan-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-benzopyrimidion

1.3g (28.9mMol) der Zwischenverbindung 10c wurden analog Beispiel 1d umgesetzt. Ausbeute: 1.1g (86%).

15

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 3.0(1H), 3.3(1H), 4.5(1H), 7.0-8.0 (12H), 9.0(1H), 9.7 (1H) und 11.7(1H)ppm.

Analog den Beispielen 1-10 wurden hergestellt:

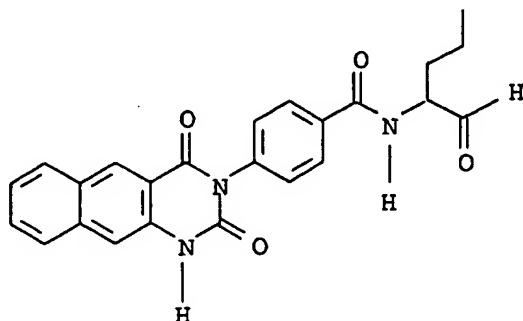
20

Beispiel 11

3-(4-(N-(S)-Pent-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)naphtho[c]pyrimidion

25

30



35

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.9 (3H), 1.45 (2H), 1.7 (1H), 1.9 (1H), 4,3 (1H), 7.4-7.8 (5H), 7.9-8.2 (4H), 8.7 (1H), 9.0 (1H), 9.6 (1H), 11.7 (1H).

40

45

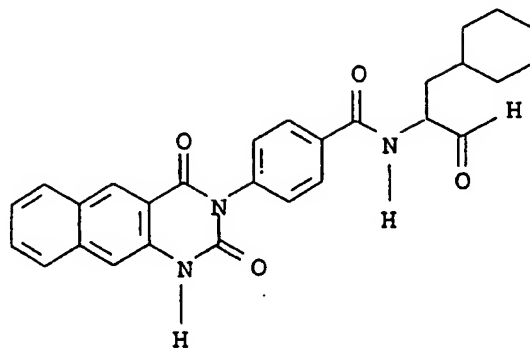
Beispiel 12

3-(4-(N-(S)-Cyclohexylprop-1-yl)carbamoylphenyl)naphtho[c]pyrimidion

5

10

15



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0.8\text{-}2.0$ (13H), 4.4 (1H), 7.4-7.7 (5H), 7.8-8.2 (4H), 8.7 (1H), 9.6 (1H), 11.7 (1H).

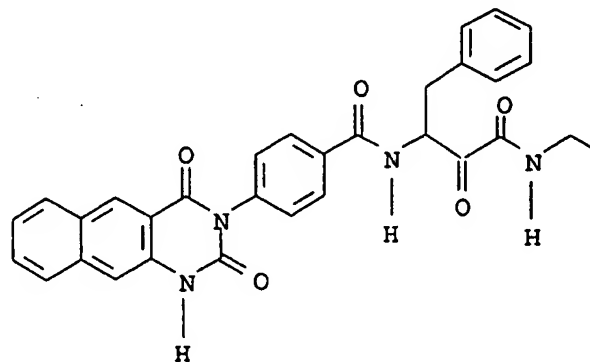
20 Beispiel 13

3-(4-(N-(S)-Ethylcarbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion

25

30

35



MS $m/e = 534$ (M^+)

40

45

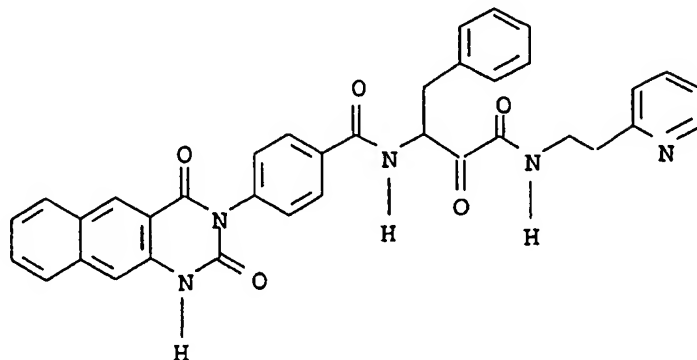
Beispiel 14

3-(4-(N-(S)-(1-(2-Pyridyl)ethylcarbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoylphenyl)-naphtho[c]pyrimidion

5

10

15



MS m/e = 611 (M⁺)

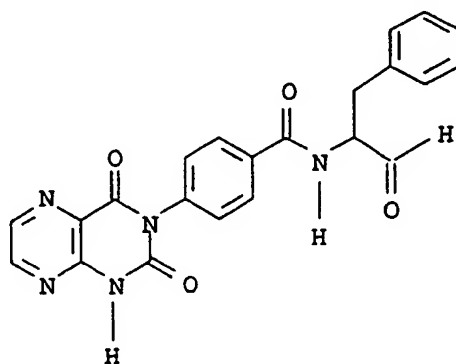
Beispiel 15

20

3-(4-(N-(S)-3-Phenylprop-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-pyrazino[b]pyrimidion

25

30



35 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.8-3.0 (2H), 4.5 (1H), 7.2-7.7 (5H), 7.6-7.9 (4H), 8.15 (1H); 8.2) (1H), 8.8 (1H), 9.6 (1H).

40

45

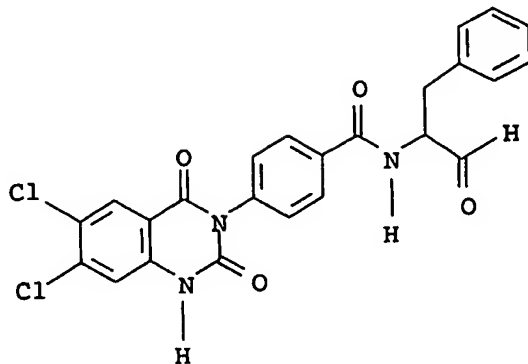
Beispiel 16

3-(4-(N-(S)-3-Phenylprop-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-dichlorpyrazino[b]pyrimidion

5

10

15



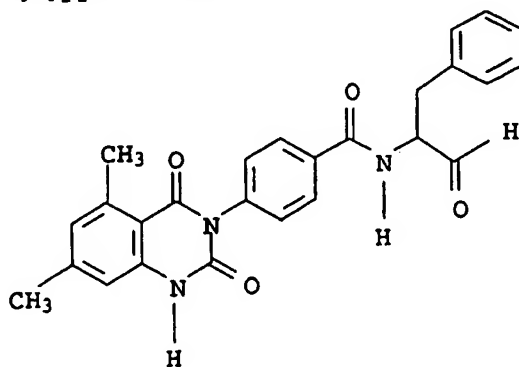
$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 2.9 (1H), 3.2 (1H), 4.4 (1H), 7.1 (5H), 7.5 (2H), 7.7 (2H), 8.8 (1H), 9.05 (1H), 9.6 (1H).

20 Beispiel 17

5,7-Dimethyl-3-(4-(N-(S)-3-Phenylprop-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)-pyridino[b]pyrimidion

25

30



$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 2.45 (3H), 2.6 (3H), 3.0 (1H), 3.3 (1H), 3.3 (1H), 4.5 (1H), 7.01 (1H), 7.2-7.5 (7H), 7.9 (2H), 9.0 (1H), 9.6 (1H), ca. 12 (1H).

40

45

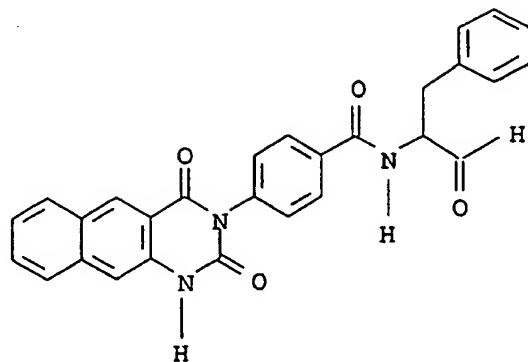
Beispiel 18

3-(4-(N-(S)-3-(2-pyridyl)prop-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)naphtho[c]pyrimidion

5

10

15



$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 2.8-3.3 (2H), 4.6 (1H), 7.2-8.2 (11H), 8.5 (1H), 8.7 (2H), 9.1 (1H), 9.6 (1H), 11.8 (breit, 1H).

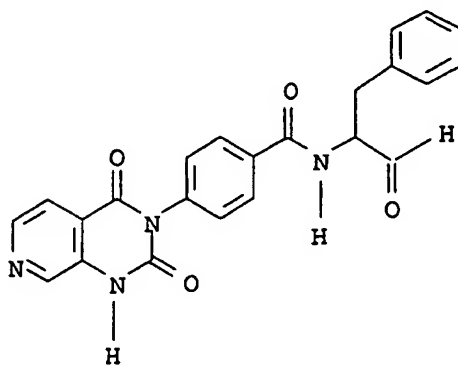
20 Beispiel 19

3-(4-(N-(S)-3-Phenylprop-1-al-2-yl)carbamoylphenyl)pyridino[c]pyrimidion

25

30

35

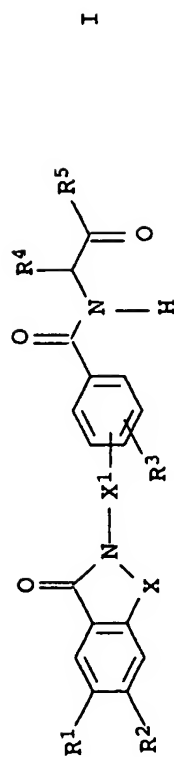


MS m/e = 414 (M^+)

Analog lassen sich herstellen:

40

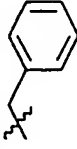
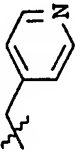

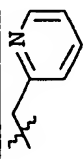
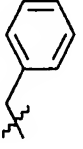


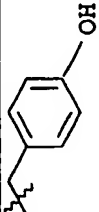
45

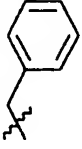









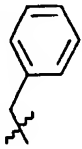
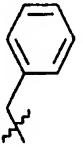

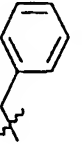
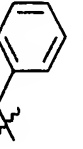
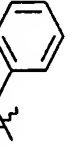
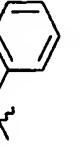
Wenn für X¹ nur eine Zahl angegeben ist, bedeutet diese die Stellung des heterocyclischen Ringsystems am Phenylring.

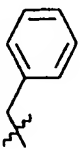
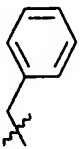
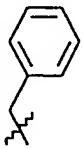
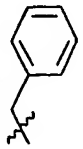

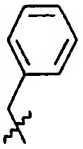

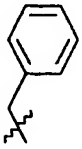

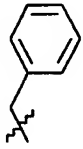
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
20	H	H	-NHCO-	4-Cl	3-		H
21	H	H	-NHCO-	4-Me	3-		H
22	H	H	-NHCO-	H	3-		CONH ₂
23	Cl	H	-NHCO-	H	4-		CONH ₂



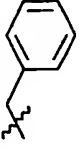




Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
24		- (CH ₂) ₄ -	-CO-	H	4-CH ₂		H
25		- (CH ₂) ₄ -	-CO-	H	4-CH ₂		H
26		- (CH ₂) ₄ -	-CO-	H	4-CH ₂		CONH ₂
27		- (CH ₂) ₄ -	-CO-	H	4-CH ₂		H
28	H	H	-CO-	4-Me	3-		CONH ₂
29	H	H	-CO-	4-Me	3-		
30	MeO	MeO	-N=CH-	H	3-		H

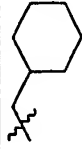

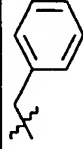




Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
31	MeO	MeO	-N=CH-	H	3-		CONH ₂
32	MeO	MeO	-N=CH-	H	3-		
33	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	H	4-		CONH ₂
34	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	4-Cl	3-		H
35	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	4-Cl	3-		H
36	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	4-Cl	3-		CONH ₂
37	-(CH ₂) ₄ -		CO	H	4-		H

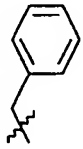
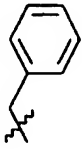

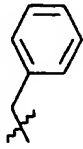
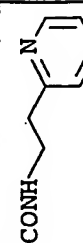
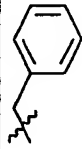
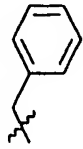
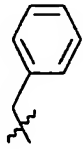

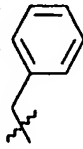
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
38	-(CH ₂) ₄ -		CO	H	3-		H
39			CO	H	3-		
40			CO	2-Me	4-		CONH ₂
41	H	PhSO ₂ NH	-NHCO-	H	2-		H
42	H	Cl	-NHCO-	H	2-		H
43	H	NH ₂	-NHCO-	H	2-		CONH ₂
44	-(CH ₂) ₄ -		-CO-	H	2-		H

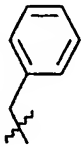
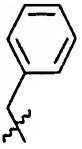

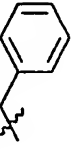
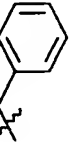
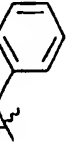
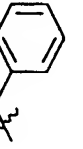
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
45	H	H	-CO-	H	2-		H
46	-(CH ₂) ₄ -		-CO-	H	2-		CONH ₂
47	MeO	MeO	-CO-	H	2-		CONH ₂
48	-(CH ₂) ₄ -		-N=CH	H	2-		CONH ₂
49	H	H	-N=CH	H	2-		CONH ₂
50	-(CH ₂) ₄ -		-N=CH	H	2-		H
51	-(CH ₂) ₄ -		-CO-	H	2-		H

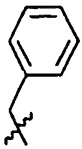
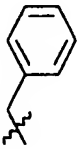
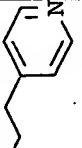
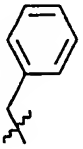
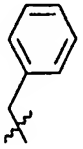
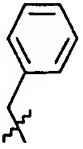

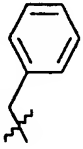
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
52	H	NHCOCH ₃	-NHCO	H	4-		CONH ₂
53	H	NHCOC ₂ H ₅	-NHCO	H	4-		CONH ₂
54	-(CH ₂) ₄ -		-N=CH-	H	3-		CONH ₂
55	-(CH ₂) ₄ -		-N=CH-	H	3-		CONH 
56	-(CH ₂) ₄ -		-N=CH-	H	3-		CONH 
57	-(CH ₂) ₄ -		-N=CH-	H	3-CH ₂		CONH 
58	H	H	-N=CH-	H	4-		H

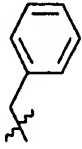
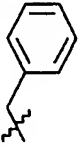

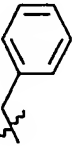
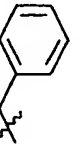
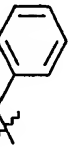
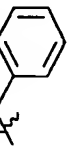
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
59	H	H	-N=CH-	H	4-		H
60	-(CH ₂) ₄ -		-CH ₂ CO-	H	4-		H
61	-(CH ₂) ₄ -		-CH ₂ CO-	H	4-CH ₂ -		CONH ₂
62	H	Cl	-CH ₂ CO-	H	4-		CONH ₂
63	H	H	-CH ₂ CO-	H	4-		CONH ₂
64	Cl	H	-CH ₂ CO-	H	4-		CONH ₂
65	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	2-NHCOCH ₃	4-		H


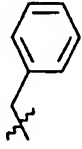
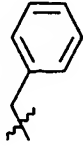


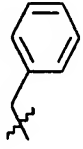


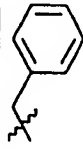
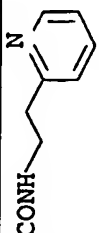
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
66	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	2-NHCOCH ₃	4-		H
67				2-NHCOCH ₃	4-		CONH-CH ₂ -COOH
68	Cl	H	-NHCO-	4-Me	3-		H
69	Cl	H	-NHCO-	H	4-CH ₂ -		CONH ₂
70	H	Cl	-NHCO-	H	4-		CONH ₂
71	H	NO ₂	-NHCO-	H	4-		H
72	H	NO ₂	-NHCO-	H	4-		H

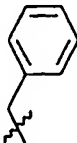

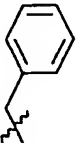
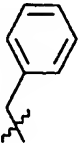
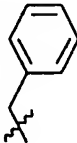
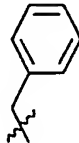
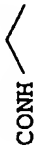
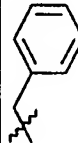
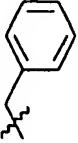
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
73	MeO	MeO	-NHCO-	4-Me	3-		CONH ₂
74	MeO	MeO	-NHCO-	4-Me	3-		
75	MeO	MeO	-NHCO-	4-Me	3-		
76	H	PhSO ₂ NH	-NHCO-	H	4-		CONH ₂
77	H	PhSO ₂ NH	-NHCO-	2-Me	4-		H
78	H	H	-NHCO-	2-NHCOCH ₃	4-		
79	H	H	-NHCO-	2-NH ₂	4-		H

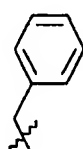

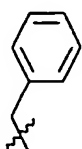
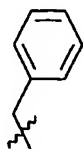
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
80	H	H	-NHCO-	2-NO ₂	4-		H
81	H	H	-NHCO-	2-Cl	4-		H
82	H	H	-CH ₂ -	H	4-		H
83	H	H	-CH ₂ -	H	4-CH ₂		H
84	-(CH ₂) ₄ -		-CH ₂ -	2-Me	4-		H
85	-(CH ₂) ₄ -		-CH ₂ -	4-Me	3-		H
86	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	H	2-		H

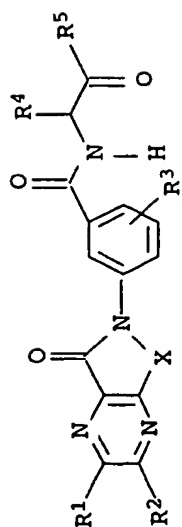
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
87		- (CH ₂) ₄ -	-NHCO-	H	2 -		CONH ₂
88		- (CH ₂) ₄ -	-N=CH-	H	3 - CH ₂		CONH- 
89		- (CH ₂) ₄ -	-N=CH-	H	3 - CH ₂		H
90		- (CH ₂) ₄ -	-N=CH-	4 - Me	3 -		CONH ₂
91		- (CH ₂) ₄ -	-N=CH-	4 - Me	3 -		H
92	H	PhSO ₂ NH	-NHCO-	H	4 - CH ₂		H
93	H	NO ₂	-NHCO-	H	4 -		H

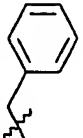
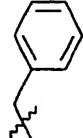
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
94	H	CF ₃	-NHCO-	H	4-		H
95	H	PhSO ₂	-NHCO-	H	4-		H
96	H	COOH	-NHCO-	H	4-		H
97	H	COOH	-NHCO-	H	4-		H
98	H	NHCOPh	-NHCO-	H	4-		CONH ₂
99	H	NHCOCH ₃	-NHCO-	4-Me	3-		CONH ₂
100	H	NHCOC ₂ H ₅	-NHCO-	4-Me	3-		CONH ₂

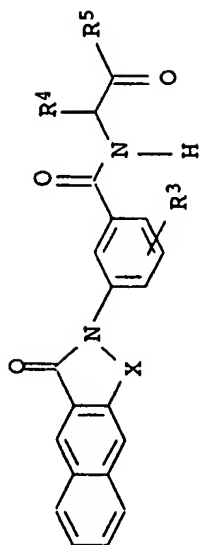
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
101	H	NHCOPh	-NHCO-	4-Me	3-		CONH ₂
102	H	NHCOCH ₃	-CO-	H	4-		CONH ₂
103	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	H	2-		CONH 
104	H	PhSO ₂	-NHCO-	H	2-		CONH ₂
105	-(CH ₂) ₄ -		-N=CH-	4-Me	3-		CONH ₂
106	-(CH ₂) ₄ -		-N=CH-	4-Me	3-		CONH 
107	-(CH ₂) ₄ -		-N=CH-	4-Me	3-		CONH 

Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
108	H	H	-N=CH-	H	4-CH ₂		
109	H	H	-N=CH-	H	4-CH ₂		H
110	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	H	3-		H
111	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	H	3-		CONH ₂
112	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	H	3-		CONH 
113	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	4-Me	3-		CONH ₂
114	-(CH ₂) ₄ -		-NHCO-	2-Me	4-		H

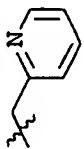
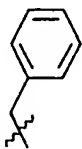
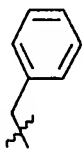

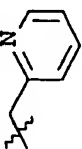
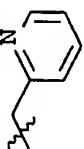
Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁴	R ⁵
115		- (CH ₂) ₄ -	-NHCO-	H	4 -		
116		- (CH ₂) ₄ -	-NHCO-	H	4 - CH ₂		H
117	MeO	MeO	-N=CH-	H	4 -		H

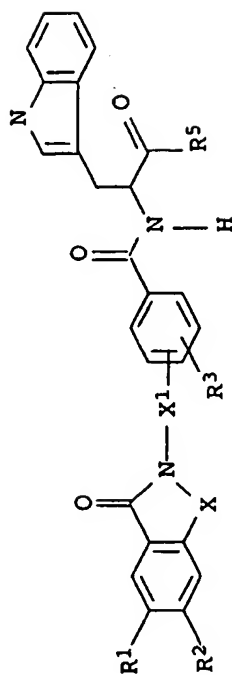


Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	R ⁴	R ⁵
118	H	H	-N=CH-	4-Me		CONH ₂
119	H	H	-NHCO-	4-Me		CONH ₂



Nr.	X	R ³	R ⁴	R ⁵
120	-CO-	H		H
121	-CO-	H		H
122	-CO-	H		H
123	-CO-	2-NH-COCH ₃		H
124	-CO-	H		CONH ₂

Nr.	X	R ³	R ⁴	R ⁵
125	-CO-	4-CH ₃		CONH ₂
126	-NHCO-	H		H
127	-NHCO-	H		CONH ₂
128	-NH-CO-	H		H
129	-NH-CO-	H		CONH ₂
130	-NH-CO-	4-CH ₃		CONH ₂

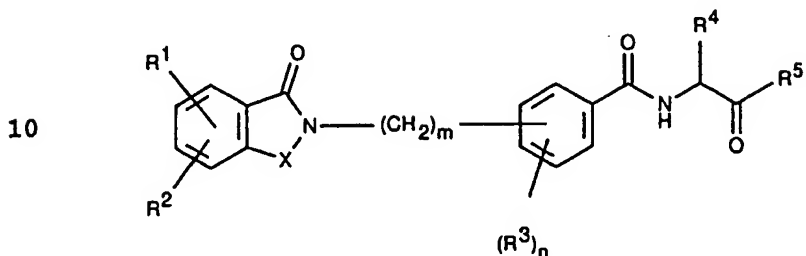


Nr.	R ¹	R ²	X	R ³	-X ¹ -	R ⁵
131	H	H	-NHCO-	H	3-	H
132	Cl	H	-NHCO-	H	3-	CONH ₂
133	H	H	-NH-CO-	4-CH ₃	3-	CONH ₂
134	H	H	-NH-CO-	4-NHCOCH ₃	3-	H
135	H	H	-CO-	H	3-	H
136	H	H	-CO-	H	3-	CONH ₂
137	H	H	-N=CH-	H	3-	H
138	Cl	H	-N=CH-	H	3-	CONH ₂
139	CH ₃ O-	CH ₃ O-	-N=CH-	H	3-	H
140	CH ₃ O-	CH ₃ O-	-N=CH-	H	3-	CONH ₂
141	-(CH ₂) ₄		-CO-	H	3-	CONH ₂

Patentansprüche

1. Heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I

5



15

und deren tautomere und isomere Formen sowie gegebenenfalls
physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen fol-
gende Bedeutung haben:

20 R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₆-Alkyl, , OH, Cl, F, Br,
J, CF₃, NO₂ , NH₂ , CN , COOH , COO-C₁-C₄-Alkyl,
-NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -CONHR⁸,
NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -
SO₂-Phenyl,

25

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₆-Alkyl, , OH, Cl, F, Br,
J, CF₃, NO₂ , NH₂ , CN , COOH , COO-C₁-C₄-Alkyl,
-NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -CONHR⁸,
NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -
30 SO₂-Phenyl oder

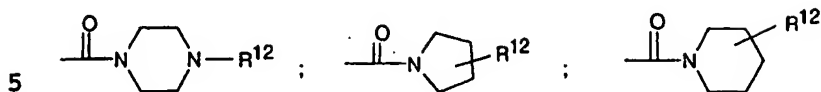
R¹ und R² zusammen eine Kette -CH=CH-CH=CH-, die noch ein
oder zwei Substituenten R⁶ tragen kann,

35 R³ Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,
NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NO₂, oder NH₂,

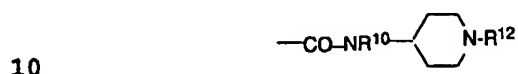
R⁴ C₁-C₆-Alkyl, das noch einen Phenyl-, Cyclopropyl, Cyclo-
butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Indolyl,
40 Pyridyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits
mit ein oder zwei Resten R⁷ substituiert ist, wobei R⁷
Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH, Cl, F, Br,
J, CF₃, NO₂ , NH₂ , CN, COOH , COO-C₁-C₄-Alkyl, -CONHR⁸,
-NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl,
45 -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -SO₂-Phenyl,

52

R⁵ Wasserstoff, -CO-OR⁸, -CO-NR⁹R¹⁰,



oder

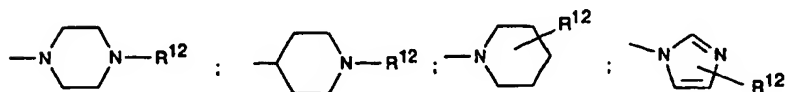


R⁶ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -O-C₁-C₆-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-, Alkyl,

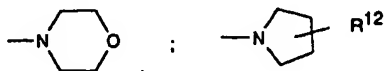
15 R⁸ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, das noch durch einen Phenylring, der noch einen Rest R¹¹ tragen kann, und mit

20



25



substituiert sein kann,

30

R¹⁰ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -O-C₁-C₆-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl,

35

R¹² Wasserstoff oder eine -C₀₋₄-Alkylkette, die mit einem Phenylring substituiert sein kann, der selbst noch ein oder zwei Resten R¹¹ tragen kann,

40

X -NH-CO-, -N=CH-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -SO₂-, -CH₂-, -CO- und -CH₂-CO-,

n die Zahl 0, 1 oder 2 und

45

m die Zahl 0, 1, und 2.

2. Heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin
- 5 R⁵ Wasserstoff bedeutet und
- R¹, R², R³, R⁴, X, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
3. Heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin
- 10 R⁵ -CO-NR⁹R¹⁰ bedeutet und
- R¹, R², R³, R⁴, X, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
- 15 R⁵ -CO-OR⁸ bedeutet und
- R¹, R², R³, R⁴, X, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
4. Heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 20 R⁵ -CO-OR⁸ bedeutet und
- R¹, R², R³, R⁴, X, m und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
- 25 5. Heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
6. Verwendung von heterocyclisch substituierten Benzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln, die als Inhibitoren von Cysteinproteasen verwendet werden.
- 30 Verwendung von heterocyclisch substituierten Benzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.
- 35 Verwendung der heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß dem Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 40 Verwendung der heterocyclisch substituierten Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
- 45

10. Verwendung der heterocyclisch substituierten Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hirnschlag und Schädel-Hirn-Trauma.
- 5 11. Verwendung der heterocyclisch substituierten Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Alzheimer Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 10 12. Verwendung der heterocyclisch substituierten Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien.
13. Verwendung der heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronarer Vasospasmus, cerebraler Vasospasmus, Katarakten der Augen und Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie.
- 15 20 25 14. Verwendung der heterocyclisch substituierte Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
15. Verwendung der heterocyclisch substituierte Benzamide Ketobenzamidoaldehyde der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.
- 30 35 16. Verwendung der heterocyclisch substituierten Benzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen.
17. Arzneimittelzubereitung, enthaltend ein heterocyclisch substituiertes Benzamid der Formel I gemäß Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 97/06653		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D209/66 C07D239/96 C07D239/70 C07D475/02 C07D471/04 A61K31/505 A61K31/40 //(C07D471/04, 239:00, 221:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 3, 16 January 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 31880d, Y. X. XIAO ET AL: "Synthesis and anti-lipid peroxydation activity of amino acid derivatives of Ebselen" page 981; XP002060842 see abstract; claims 1,5,6 & CHIN. CHEM. LETT., vol. 5, no. 8, 1994, pages 651-654,	1,5,6
A	EP 0 473 551 A (CIBA-GEIGY) 4 March 1992 see claim 1	1
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">31 March 1998</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">16/04/1998</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Voyiazoglou, D</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int .tional Application No

PCT/EP 97/06653

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 883 800 A (M. HASHIMOTO ET AL) 28 November 1989 see claims 1,6 ---	1,5
A	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO) 30 December 1992 cited in the application see page 128; claims 1,38 -----	1,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 473551 A	04-03-92	AU 8351791 A CA 2050197 A JP 4305570 A TR 25833 A US 5266554 A	05-03-92 01-03-92 28-10-92 01-09-93 30-11-93
US 4883800 A	28-11-89	AU 596611 B AU 6358986 A CA 1289139 A CN 1017242 B DK 459086 A,B, EP 0218999 A FI 863917 A HK 6993 A IE 59309 B JP 1131164 A JP 2062521 C JP 7094447 B JP 1125322 A JP 1817650 C JP 5000366 B JP 1792295 C JP 4082148 B JP 62096476 A KR 9407270 B SU 1588283 A US 4734419 A	10-05-90 09-04-87 17-09-91 01-07-92 08-04-87 22-04-87 08-04-87 05-02-93 09-02-94 24-05-89 24-06-96 11-10-95 17-05-89 27-01-94 05-01-93 14-10-93 25-12-92 02-05-87 12-08-94 23-08-90 29-03-88
EP 520336 A	30-12-92	JP 5163221 A CA 2071621 A,C JP 2697495 B JP 6287167 A KR 9511406 B JP 5345753 A	29-06-93 20-12-92 14-01-98 11-10-94 04-10-95 27-12-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06653

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D209/66 C07D239/96 C07D239/70 C07D475/02 C07D471/04
A61K31/505 A61K31/40 //(C07D471/04, 239:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 3, 16. Januar 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 31880d, Y. X. XIAO ET AL: "Synthesis and anti-lipid peroxydation activity of amino acid derivatives of Ebselen" Seite 981; XP002060842 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1,5,6 & CHIN. CHEM. LETT., Bd. 5, Nr. 8, 1994, Seiten 651-654,	1,5,6
A	EP 0 473 551 A (CIBA-GEIGY) 4. März 1992 siehe Anspruch 1	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. März 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/04/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. ationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06653

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 883 800 A (M. HASHIMOTO ET AL) 28.November 1989 siehe Ansprüche 1,6 ---	1,5
A	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO) 30.Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 128; Ansprüche 1,38 -----	1,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In. .tionales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06653

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 473551 A	04-03-92	AU 8351791 A	05-03-92
		CA 2050197 A	01-03-92
		JP 4305570 A	28-10-92
		TR 25833 A	01-09-93
		US 5266554 A	30-11-93

US 4883800 A	28-11-89	AU 596611 B	10-05-90
		AU 6358986 A	09-04-87
		CA 1289139 A	17-09-91
		CN 1017242 B	01-07-92
		DK 459086 A,B,	08-04-87
		EP 0218999 A	22-04-87
		FI 863917 A	08-04-87
		HK 6993 A	05-02-93
		IE 59309 B	09-02-94
		JP 1131164 A	24-05-89
		JP 2062521 C	24-06-96
		JP 7094447 B	11-10-95
		JP 1125322 A	17-05-89
		JP 1817650 C	27-01-94
		JP 5000366 B	05-01-93
		JP 1792295 C	14-10-93
		JP 4082148 B	25-12-92
		JP 62096476 A	02-05-87
		KR 9407270 B	12-08-94
		SU 1588283 A	23-08-90
		US 4734419 A	29-03-88

EP 520336 A	30-12-92	JP 5163221 A	29-06-93
		CA 2071621 A,C	20-12-92
		JP 2697495 B	14-01-98
		JP 6287167 A	11-10-94
		KR 9511406 B	04-10-95
JP 5345753 A	27-12-93	-----	